

УДК 616.5-056.3-092

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА СПРАВЖНЮ ЕКЗЕМУ: ПИТАННЯ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ

К.Є. Іщейкін

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Ключові слова: захворюваність, етіологія, патогенез, справжня екзема.

Проблеми патогенезу та лікування екземи, од-ного з найпоширеніших алергодерматозів, є найбільш актуальними у сучасній медицині в цілому і в дерматології зокрема.

За даними різних дослідників, на частку екземи припадає від 15 до 40% усіх шкірних захворювань [6, 14]. Пильна увага до цієї проблеми зумовлена зростанням кількості клінічних форм з тяжким рецидивуючим перебігом, подовженням термінів непрацездатності і збільшенням випадків інвалідизації. Попри успіхи у вивченні цього дерматозу, питання етіології й патогенезу остаточно ще не з'ясовано.

При екземі запальний процес у шкірі розвивається під впливом окремих ендо-, екзогенних чи аутоімунних чинників або внаслідок дії їхнього комплексу. До них належать, з одного боку, хімічні та біологічні речовини, що діють місцево (контактно) через шкіру і набувають антигенних властивостей, з іншого — антигенні мікробні детермінанти з осередків хронічної інфекції (ЛОР-стрептококового ураження шкіри та слизової порожнини рота), далі формує полівалентну алергізацію організму [1, 13, 14].

Останніми роками у патогенезі екземи провідне значення відводять генетичному детермінуванню, оскільки «близнюкові» та сімейні дослідження довели, що атопічні хвороби мають спадковий характер, що своєю чергою визначає недостатність імунної регуляції, порушення функцій нервової та ендокринної систем [10, 14]. У пацієнтів зі справжньою екземою виявлено статистично достовірну асоціацію з антигенами HLA, B22, B27 і CW1, що дає підстави вважати вказані антигени генетичними маркерами екземи [7, 21]. Хоча багато генетичних досліджень були зосереджені на імунологічних механізмах, можна припустити, що існує дефект первинного епітеліального бар'єра. Філагрин — основний білок, який визначає кінцеву диференціацію епідермісу та утворення шкірного бар'єра.

Доведено, що два незалежних генетичних варіанти втрати функції (R510X and 2282del14) геном, який кодує філагрин (FLG), — доволі впливові чинники схильності до атопічних хвороб [20]. Майже 9% людей європейського походження є носіями цих варіантів, і тому важливо розуміти ключову роль порушень бар'єрної функції шкіри у розвитку атопічних хвороб.

Порушення функцій імунної системи при екземі характеризуються змінами в Т-клітинній гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету, що виявляється

відносним і абсолютним зниженням рівня Т- й В-лімфоцитів, недостатністю Т-хелперів, пригніченням функціональної активності Т-супресорів, різким зниженням кількості спонтанних і комплементарних нейтрофільних гранулоцитів [13, 14]. Дисимноглобулінемія супроводжується підвищенням рівня IgE та IgG і зниженням IgA та IgM [8, 14, 24].

Дисбаланс імунної системи при екземі визначається збільшенням IgE за різкого зниження продукції захисних антитіл, особливо IgA.

Імуноглобуліни класу E пригнічують функціональний стан Т-лімфоцитів, зумовлюють дисоціацію субпопуляцій зі зменшенням Т-супресорів і активують опасисті клітини, що виділяють медіатори запалення. При цьому спостерігається пригнічення кілерної субпопуляції Т-лімфоцитів, підвищення кількості рецепторів до інтерлейкіну-2 і значне збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів, корелюючи з тяжкістю перебігу процесу і поширеністю шкірних проявів [23].

У більшості хворих на справжню екзему реєструють гіперімуноглобулінемію E; у частини пацієнтів з мокнучими висипами не збільшується вміст Ig E в сироватці крові, що дає підстави не вважати ці форми справжньою екземою.

Під час порівняння цього дерматозу з атопічним дерматитом простежується спільність у генних (HLA) та імунних (Ig E) порушеннях, але з різними виявами запалення у шкірі. Імунні зміни при екземі дещо нагадують такі при АД, тому і корекція цих порушень близька (глюкокортикостероїди як імуносупресори).

Під впливом антигенного збудження, насамперед Т-супресорів, посилюється клітинний метаболізм лімфоцитів та макрофагів, що призводить до збільшення синтезу ц-АМФ і простагландинів [7], до зниження фагоцитарних властивостей макрофагів щодо антигена. Персистенція антигенного чинника збільшує кількість циркулюючих імунних комплексів, які осідають на ендотелії венул і недостатньо їх фагоцитують.

Пошкодження ендотелію венул спричинює, з одного боку, гемокоагуляційні порушення, з іншого — посилення проникності судин і розвитку набряку в сосочковому шарі дерми та епідермісі.

Отже, при екземі одночасно: активізується гемокоагуляція і посилюється проліферативна активність клітин сполучної тканини. Функціонально та структурно розвивається гематотканинний блок, що зу-

мовлює перехід гострої (імунологічної) фази запалення у хронічну на тлі персистенції антигена за наявності первинної Т-супресорної активності [17].

Такі зміни являють собою комплекс спадково детермінованих неспецифічних та захисних імунних реакцій адаптивного характеру, спрямованих на розпізнавання і елімінацію алергена [1].

Також при екземі спостерігається підвищення рівня глікозаміногліканів (ГАГ) практично у 5 разів, особливо вміст низькосульфатованих ГАГ (здебільшого гіалуронової кислоти) у стадії мокнуття за тенденції до поширення висипів. При тяжких формах екземи в стадії активних клінічних виявів збільшується рівень фібрoneктину плазми крові, що не знижується у разі досягнення позитивних клінічних результатів [16].

Велике значення в розвитку екземи мають функціональні порушення в діяльності центральної і вегетативної нервової системи. При цьому виявляються значні порушення біоелектричної активності головного мозку в період загострення дерматозу: за помірного ступеня тяжкості практично в усіх хворих були умовно-патологічні типи електроенцефалограми (ЕЕГ), за тяжкого перебігу захворювання — патологічні. Зміни функціонального стану вищих вегетативних центрів спричиняють вегетативну дистонію.

Проте деякі дослідники визначають підвищений тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [19], на думку інших, у хворих молодого віку спостерігається підвищення функції парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, а в похилому віці — функції симпатичного відділу [4]. При деяких формах екземи велике значення мають пошкодження периферичних нервів. Порушення трофіки, розлад іннервації можуть спричинити розвиток екземи у схильних осіб [12, 22].

При екземі встановлено різке порушення стану провідних ланок нейро-ендокринної системи — глюкокортикоїдної і тиреоїдної — з підвищенням рівнів АКТГ, кортизолу, ТТГ, трийодтироніну. Тривалій перебіг хвороби супроводжується дестабілізацією в системі гіпофіз — цитоподібна залоза — надниркові залози — гонади і виявляється зниженням рівня пролактину, ТТГ, Т4, Т3, тестостерону, естрадіолу й підвищенням вмісту прогестерону. У хворих на екзему спостерігається інтенсивне збільшення концентрації гістаміну та різке підвищення концентрації нуклеїнових кислот [2].

Нині зібрано дані про зміну продукції метаболізму катехоламінів при екземі. Результати досліджень нейромедіаторів хворих на екзему свідчать про значне підвищення рівня адреналіну й норадреналіну [3]. Зниження рівня катехоламінів, що виявлено у пацієнтів із хронічною екземою, усуває їхній гальмівний вплив на звільнення медіаторів алергічного запалення, гідролітичних ферментів, сприяє проліферації клітин епідермісу, посиленню синтезу колагену, що може підтримувати хронічне запалення в шкірі.

Одним із важливих механізмів у патогенезі дерматозу є порушення стану центрального й регіонарного кровообігу. У хворих на екзему простежується тісний зв'язок між проявами екземи і тяжкістю перебігу гіпертонічної хвороби [5]. Провідне

значення в розвитку екземи надають порушенням внутрішньовогнищевого кровообігу. При хронічній екземі зміни шкірного капілярного кровообігу набувають вигляду застійного (у 53,7% хворих) і спастичного (у 15%) синдромів [6].

Компонентами запального процесу на мікроструктурному рівні є гемокоагуляційні (внутрішньосудинні) порушення, які при екземі виявляються зсувом у бік гіперкоагуляції з тенденцією до активації тромбоцитогенезу та схильністю до тромбозів [17].

Певну роль у патогенезі екземи відіграють порушення обміну речовин: білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів [10, 14].

Розвиток алергічних реакцій, без сумніву, пов'язаний з патологією клітинних мембран, оскільки запалення характеризується дихальним вибухом нейтрофілів для руйнації клітин у вогнищі запалення. Одним із механізмів порушення структурно-функціональної цілісності біологічних мембран визнано активацію вільнорадикальних процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У хворих на екзему значно інтенсифікують процеси ПОЛ, внаслідок чого достовірно збільшується кількість продуктів ліпопероксидації, які набувають здатності до окиснення, і одночасно знижується рівень ендогенних антиоксидантів [15].

При алергодерматозах спостерігаються порушення спектра жирних кислот сироватки крові. Дані про стан жирно-кислотного стану крові при екземі суперечливі. Одні автори вказують на знижений рівень лауринової і особливо арахідонової, а також ейкозотриєнової, ейкозадієнової і дереватовбегенової жирних кислот, тобто поліненасичених жирних кислот протизапальної дії [11, 22]. Разом з тим зауважують підвищення концентрації міритинової, пальмітинової і стеаринової кислот.

Співвідношення суми насичених жирних кислот до суми ненасичених статистично достовірно більша, ніж у осіб контрольної групи [9]. Деякі автори [9, 18] вказують на підвищення суми ненасичених і поліненасичених жирних кислот і зниження суми насичених жирних кислот у сироватці крові, при цьому характерна повна відсутність арахідонової кислоти і значне зниження вмісту стеаринової, олеїнової жирних кислот. У той же час у плазмі крові визначається підвищений вміст насичених жирних кислот, а вміст ненасичених жирних кислот знижений.

Деякі жирні кислоти, зокрема арахідонова, є початковою субстанцією для синтезу ейкозаноїдів, які впливають на розвиток запальних реакцій шкіри. Роль метаболітів циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти — простагландинів, тромбоксану і вторинних месенджерів — циклічних нуклеотидів у розвитку запальних реакцій шкіри та алергічної реактивності вивчено достатньо. Проте залишається нерозкритим інший шлях перетворення арахідонової кислоти — ліпооксигеназний, котрий призводить до утворення лейкотрієнів — стимуляторів фагоцитозу.

Таким чином, пусковим моментом справжньої екземи є генне порушення білка шкіри, що зумовлює її структурні та функціональні зміни. Одночасно повинні бути генетичні комбінації HLA, які

сприяють змінам нейроімуноендокринної регуляції. Крім того, має значення дисбаланс надходження та метаболізму есенціальних жирних кислот.

Наведені дані сприяють розумінню патогенезу екземи та можуть бути основою для удосконалення лікування справжньої екземи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоньев А.А., Прохоренков В.Н. Об общепатологических закономерностях патогенеза аллергических дерматозов // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1995.— № 2.— С. 20—22.
2. Бех Л.М., Пострагіна Д.П., Туркевич Ю.М. Концентрація медіаторів крові та цитохімічні зміни в лейкоцитах хворих на екзему. Тези доповідей VII Українського з'їзду дерматовенерологів.— К., 1999.— С. 24.
3. Бук А.Я., Туркевич Ю.Н. Взаимосвязь между изменением обменных процессов в лейкоцитах и концентрацией медиаторов в крови больных экземой // Врачеб. дело.— 1993.— № 2—3.— С. 73—75.
4. Дудченко М.О., Макарова О.О. Залежність клінічного перебігу дійсної екземи від типологічних особливостей нервової системи процесів перекисного окислення ліпідів та гемокоагулюючих особливостей крові // Вестн. пробл. соврем. медицины.— 1995.— № 6.— С. 10—12.
5. Иванов С.В., Федотов В.П. Особенности центрального и регионарного кровообращения у больных экземой, сочетающейся с гипертонической болезнью // Вестн. дерматол. и венерол.— 1995.— № 1.— С. 26—29.
6. Ковнеристый А.Е. Патогенетическое значение нарушений функционального состояния сосудов кожи при хронической экземе // Журн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 1 (5).— С. 34—35.
7. Кубанова А.А. Соотношение количественных и функциональных показателей субпопуляции лимфоцитов у больных экземой в зависимости от HLA-фенотипа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1995.— № 10.— С. 11—15.
8. Лиман Л.И., Белинской О.А. Иммунологические показатели у больных экземой в процессе лечения // Сб. дерматол. и венерол.— 1990.— № 25.— С. 41—43.
9. Логунов В.П., Мазхар С.А. Уровень арахидоновой кислоты и соотношение насыщенных и жирных ненасыщенных высших кислот у больных некоторыми дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол.— 1991.— № 12.— С. 11—13.
10. Никулин Н.К., Пантелева Г.А., Дмитренко К.В. Экзема: патогенетическая терапия. // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 4.— С. 48.
11. Пуришкіна О.Д. Вплив мікрохвильової резонансної терапії на жирно-кислотний спектр сироватки крові хворих на екзему. Проблеми досягнення і перспективи медико-біологічних наук і проблем здоров'я. Сімферополь, 1998.— Т. 1344, ч. 1.— С. 199—202.

12. Самцов В.И. О неврогенном патогенезе экземы // Вестн. дерматол. и венерол.— 1990.— № 3.— С. 25—26.
13. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Резайкина А.В. и др. Иммунология в дерматологии // Вестн. дерматол. и венерол.— 1993.— № 4.— С. 4—6.
14. Солошенко Э.Н. Экзема: современные представления об этиопатогенезе и методах рациональной терапии // Междунар. мед. журн.— 1997.— № 3.— С. 24—29.
15. Фёдоров С.М., Грикуров К.Г., Фёдоров Т.Н. Перекисное окисление липидов у больных истинной экземой // Вестн. дерматол. и венерол.— 1990.— № 2.— С. 32—33.
16. Хазизов И.Е., Пасхина М.Н. Об уровне фибронектина плазмы крови при тяжелых формах экземы, атопического дерматита и псориаза // Вестн. дерматол. и венерол.— 1992.— № 7.— С. 12—16.
17. Хазизов И.С., Шапошников О.К. Общепатологический подход к проблеме патогенеза экземы и экземоподобных состояний // Вестн. дерматол. и венерол.— 1991.— № 6.— С. 4—8.
18. Цебржинский О.И., Ищейкин К.Е., Ищейкина Ю.А. Основы клинического использования полиненасыщенных жирных кислот // Актуальні проблеми сучасної медицини.— 2004.— Т. 4, вип. 1 (7).— С. 87—90.
19. Штейнлухт Т.П. Некоторые вегетологические показатели у больных экземой, экземоподобным аллергическим дерматитом, атопическим дерматитом и возможности дифференциального подхода к лечению таких больных // Вестн. дерматол. и венерол.— 1991.— № 4.— С. 35—39.
20. Colin N.A. Palmer, Alan D. Irvine, Ana Terron-Kwiatkowski et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature Genetics.— 2006.— 38.— P. 441—446.
21. Kankonkar S.R., Raikar S.C., Joshi S.V., Tijorivala S.J. Association of HLA B27 antigen in Indian patients of ankylosing spondylitis and other autoimmune diseases // J. Assoc. Physicians India.— 1998.— 46 (4).— P. 345—350.
22. Kinkelin I., Motzing S., Koltzenburg M., Brocker E.B. Increase in NGF content and nerve fiber sprouting in human allergic contact eczema // Cell. Tissue res.— 2000.— 302 (1).— P. 31—37.
23. Merrett G., Barnetson R., Burr M.L., Merrett T.G. Total and specific Ig G4-antibodi levels in atopic eczema // Clin. Immunol.— 1984.— Vol. 56 (3).— P. 645—652.
24. Thomas P., Finkelmeier G., Przybilla B. Frequency and activity of Ig E secreting cells in atopic aczems (AE) patients: evaluation in a modified Elispot assay // Allergologie.— 1992.— Vol. 15, N 7.— P. 249—260.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА

К.Е. Ищейкин

Приведены новые сведения о патогенезе экземы — о роли белка кожи филаггрина, антигенов главного комплекса гистосовместимости, нарушений нейроиммуноэндокринной регуляции и обмена эссенциальных жирных кислот.

MODERN STATUS OF THE PROBLEM OF TRUE ECZEMA MORBIDITY: ISSUE OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

K.E. Isheykin

New information on pathogenesis of eczema is present in the article. Roles of skin protein — filaggrin, main histocompatibility complex antigens, disorders of neuro-immune-endocrine regulation and disorders of essential fat acids metabolism are considered with regard to pathogenesis of eczema.